Projet de décision d'homologation PRD2018-08

Isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de Helicoverpa armigera et Helicovex

(also available in English)

Le 11 mai 2018

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6607 D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : Canada.ca/les-pesticides
hc.pmra.publications-arla.sc@canada.ca
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
hc.pmra.info-arla.sc@canada.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2018-8F (publication imprimée)
H113-9/2018-8F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2018

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Prochaines étapes 6
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 7
1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations 7
1.1 Description du principe actif 7
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la préparation commerciale 7
1.3 Mode d'emploi 8
1.4 Mode d'action 8
2.0 Méthodes d'analyse 8
2.1 Méthodes d'identification des microorganismes 8
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 9
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour produire les produits formulés 9
2.4 Méthodes de caractérisation et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 9
2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué 9
2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 10
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 10
3.1.1 Essais 10
3.1.2 Renseignements supplémentaires 10
3.1.3 Déclarations d'incident concernant la santé humaine ou animale 12
3.1.4 Analyse des dangers 12
3.2 Évaluation des risques découlant de l'exposition en milieu professionnel, de l'exposition en milieu résidentiel et de l'exposition occasionnelle 13
3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes 13
3.2.2 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes 14
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 14
3.3.1 Aliments 14
3.3.2 Eau potable 14
3.3.3 Risques alimentaires liés à une exposition aiguë ou chronique pour les sous-populations sensibles 14
3.3.4 Exposition globale et risques connexes 15
3.3.5 Limites maximales de résidus 15
3.4 Évaluation des effets cumulatifs 16

4.0 Effets sur l'environnement 16
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 16
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 17
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 18
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 20
4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement 20
5.0 Valeur 21
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 21
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 21
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 22
7.0 Résumé 23
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué 23
7.2 Santé et sécurité humaines 23
7.3 Risques pour l'environnement 24
7.4 Valeur 24
8.0 Projet de décision d'homologation 25
Liste des abréviations 27
Annexe I Tableaux et figures 29
Tableau 1 Toxicité pour les espèces non ciblées 29
Références 33

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du produit technique HearNPV et de Helicovex, contenant le principe actif de qualité technique qu'est l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*, comme insecticide pour lutter contre le ver de l'épi du maïs sucré.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent Aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'Évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement, ainsi que sur la valeur du produit technique HearNPV et de Helicovex.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables pour les personnes et l'environnement que présente l'utilisation des produits antiparasitaires. L'ARLA considère que les risques pour la santé ou l'environnement sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition au produit ou de l'utilisation de celui-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Les conditions d'homologation peuvent comprendre l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA applique des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes présents dans l'environnement. Les méthodes et les politiques tiennent également compte de la nature des effets observés et de l'incertitude des prévisions concernant les répercussions de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez

---

1 « Risques acceptables », tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur », telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : a) de son efficacité; b) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; et c) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

consulter la page Pesticides et lutte antiparasitaire de Canada.ca à https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-produits-consommation/pesticides-lutte-antiparasitaire.html.

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* et de Helicovex, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] concernant l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* et Helicovex, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet Aperçu, veuillez consulter l'Évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*?

L'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* est un virus qui s'attaque aux insectes et qui peut donc servir d'insecticide. Isolé à l'origine de la noctuelle de la tomate (*Helicoverpa armigera*), ce baculovirus est connu pour n'infecter que des espèces d'insectes étroitement apparentées. Il doit être ingéré pour causer une infection, qui est mortelle pour les insectes sensibles. Il est le principe actif de la préparation commerciale Helicovex, qui permet de réprimer le ver de l'épi du maïs (*Helicoverpa zea*) dans le maïs sucré.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* nuise à la santé lorsque Helicovex est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

L'exposition potentielle à l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* peut se produire lors de la manipulation et de l'application de Helicovex et en raison de la présence possible de résidus dans l'eau et les aliments. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en considération :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, son cycle d'infection);
- les déclarations d'incident;
- son potentiel pathogène ou toxique tel qu'il est déterminé dans les études toxicologiques;

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

- le degré d'exposition possible à cet isolat par comparaison avec le degré d'exposition possible à d'autres isolats de ce microorganisme déjà présents dans la nature.

Les doses utilisées pour évaluer les risques sont établies de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Pour cette raison, le sexe est pris en considération dans l'évaluation des risques. Seules les utilisations qui ne présentent aucun risque pour la santé sont jugées acceptables aux fins de l'homologation.

Les études sur des animaux de laboratoire permettent de décrire les effets sur la santé qui pourraient découler d'une exposition importante à un microorganisme et de relever tout problème de pathogénicité, d'infectiosité et de toxicité. Lorsque d'autres baculovirus ont été testés sur des animaux de laboratoire et dans des cultures tissulaires, aucun signe de toxicité ou de maladie significative n'a été constaté. De plus, aucun effet nocif n'a été déclaré malgré le fait que les baculovirus sont naturellement très répandus dans l'environnement, et le caractère limité de la gamme d'hôtes des baculovirus est bien connu.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Après l'application foliaire de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* sur des cultures agricoles, il peut subsister des résidus sur les cultures traitées au moment de la récolte. Bien que les baculovirus, y compris l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*, soient abondants dans la nature, aucun effet nocif dû à l'exposition par le régime alimentaire n'a été attribué aux populations naturelles du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*. De plus, aucun effet nocif n'a été signalé dans les études de toxicité aiguë par voie orale et dans les cultures tissulaires avec d'autres baculovirus. De plus, la probabilité que les résidus contaminent les réserves d'eau potable est jugée faible. Par conséquent, les risques par le régime alimentaire sont jugés faibles et non préoccupants.

Risques en milieu résidentiel et autres milieux non professionnels

Le risque estimé lié à l'exposition non professionnelle n'est pas jugé préoccupant.

On propose l'utilisation de Helicovex sur les grandes cultures, en l'occurrence le maïs sucré. Il n'y a pas d'utilisations résidentielles, et l'étiquette comporte les mesures nécessaires pour empêcher l'exposition occasionnelle, notamment par dérive de pulvérisation depuis le site de traitement. De plus, l'étiquette interdit aux personnes non protégées d'entrer dans le site pendant l'application du produit. Même en cas d'exposition, le risque pour la population générale n'est pas préoccupant, car aucun signe de maladie ou de toxicité n'a été relevé dans les études toxicologiques réalisées avec les baculovirus.

Risques professionnels liés à la manipulation de Helicovex

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Helicovex est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui manipulent Helicovex peuvent entrer en contact direct avec l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* par la peau ou les yeux, ou par inhalation. Pour cette raison, le mode d'emploi du produit précisera que les travailleurs doivent porter des gants à l'épreuve des produits chimiques, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un masque ou un respirateur filtrant les brouillards, des lunettes de protection, ainsi que des chaussettes et des chaussures. De plus, pour réduire l'exposition après le traitement, il est interdit aux travailleurs de pénétrer dans les sites traités avec Helicovex pendant les 4 heures suivant l'application ou jusqu'à ce que le brouillard de pulvérisation soit sec.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* est introduit dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

L'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* est un baculovirus présent à l'état naturel qui infecte particulièrement les lépidoptères. Les baculovirus sont communs et persistants dans les écosystèmes terrestres et aquatiques.

Helicovex est une nouvelle préparation commerciale que l'on propose d'utiliser comme insecticide pour lutter contre le ver de l'épi du maïs dans les cultures de maïs sucré, et il n'est pas destiné à des applications aquatiques. L'utilisation au champ de Helicovex ne devrait pas entraîner d'augmentation soutenue des concentrations de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* dans les milieux aquatiques et terrestres au-delà des concentrations naturelles.

D'après les études sur des animaux et les justifications scientifiques, aucun effet important sur les oiseaux, les mammifères sauvages, les poissons, les arthropodes terrestres et aquatiques non ciblés et les plantes ne devrait se manifester lorsque Helicovex est appliqué conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Helicovex?

Helicovex offrira un nouveau mode d'action pour lutter contre les larves du ver de l'épi du maïs et les dommages qu'elles causent au maïs sucré, et il pourrait être utilisé dans la production biologique.

Appliqué en pulvérisation foliaire sur le maïs sucré, Helicovex lutte contre les larves du ver de l'épi du maïs et les dommages qu'elles causent. Il contient un nouveau principe actif offrant un nouveau mode d'action pour cet utilisation, et il peut être appliqué en rotation avec des produits de remplacement homologués pour aider à la gestion de la résistance. En outre, il peut être utilisé contre le ver de l'épi du maïs dans la production biologique de maïs sucré, pour laquelle aucun produit de remplacement n'est actuellement homologué.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi figurant sur le produit. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Les principales mesures de réduction des risques proposées sur les étiquettes du produit technique HearNPV et de Helicovex pour réduire les risques potentiels relevés dans l'évaluation sont présentées ci-dessous.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Le produit technique HearNPV et Helicovex sont considérés comme des irritants oculaires. En outre, tous les microorganismes, y compris l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*, contiennent des substances potentiellement sensibilisantes et, par conséquent, une sensibilité respiratoire et cutanée est susceptible d'apparaître chez les individus exposés à des quantités potentiellement importantes de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*. Par conséquent, les travailleurs qui manipulent ou appliquent Helicovex doivent porter des gants à l'épreuve des produits chimiques appropriés, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes de protection, un masque ou un respirateur filtrant les brouillards, des chaussettes et des chaussures. De plus, afin de réduire au minimum l'exposition après le traitement, il est interdit aux travailleurs de pénétrer dans les sites traités pendant le traitement et dans les 4 heures suivant l'application ou tant que le brouillard de pulvérisation n'a pas séché.

Des mises en garde standard concernant la dérive de pulvérisation doivent également figurer sur l'étiquette de Helicovex afin de réduire au minimum la possibilité de dérive vers les habitations humaines ou les secteurs d'activité humaine, comme les maisons, les chalets, les écoles et les aires récréatives.

Environnement

L'étiquette de la préparation commerciale doit comporter des mises en garde visant à assurer la protection de l'environnement et à empêcher le ruissellement et la contamination des systèmes aquatiques attribuables à l'utilisation de Helicovex.

Prochaines étapes

Avant de rendre une décision finale concernant l'homologation de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* et de Helicovex, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet de ce Projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de la date de publication du document. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture. L'Agence publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du Projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* et de Helicovex, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur l'évaluation scientifique qui suit). En outre, les données des essais cités en référence seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* et Helicovex

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Microorganisme actif	Isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*
Fonction	Répression du ver de l'épi du maïs dans les cultures de maïs sucré
Nom binomial	Isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*
Désignation taxonomique	
Domaine	Virus
Famille	Baculoviridae
Genre	*Alphabaculovirus*
Espèce	Nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*
Isolat	BV-0003
Renseignement sur l'état des brevets	Le titulaire n'en a indiqué aucun.
Pureté nominale du principe actif	Produit technique HearNPV (principe actif de qualité technique) : minimum de $7,5 \times 10^{12}$ corps d'inclusion (CI)/L Helicovex (préparation commerciale) : minimum de $7,5 \times 10^{12}$ CI/L
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	Le principe actif de qualité technique ne contient aucune impureté ou microcontaminant réputé être une substance de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Ce produit doit satisfaire aux normes relatives au rejet de contaminants microbiologiques.

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la préparation commerciale

Préparation commerciale – Helicovex

Propriété	Résultat
Couleur	Gris-brun
État physique	Liquide
Odeur	Organique type

Propriété	Résultat
Miscibilité	Sans objet; non émulsifiable
pH	6,43 (non dilué, à 23,4 °C); 6,92 (dilué à 1 % p/v, à 24,1 °C)
Viscosité	690,1 cSt à 20 °C; 405 cSt à 40 °C
Masse volumique	1,163 g/mL

1.3 Mode d'emploi

Helicovex réprime par application foliaire les larves du ver de l'épi du maïs et réduit les dommages qu'elles causent au maïs sucré. Il est appliqué à raison de 50 à 200 mL/ha ($3,75 \times 10^{11}$ à $1,5 \times 10^{12}$ corps d'inclusion viraux par hectare), dilué dans suffisamment d'eau pour assurer une couverture uniforme. La dose d'application dépend de la pression exercée par le ravageur. Les applications sont planifiées afin de viser les œufs ou les larves du premier stade, avec une nouvelle application à intervalles de 3 à 5 jours. Afin d'assurer une efficacité optimale, de 3 à 5 applications sont recommandées, et l'application est permise jusqu'au jour de la récolte, inclusivement.

1.4 Mode d'action

Le nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* (HearNPV) est un baculovirus isolé à l'origine de la noctuelle de la tomate, *Helicoverpa armigera*. Les baculovirus n'infectent que les arthropodes, et les membres du genre *Alphabaculovirus*, qui comprend HearNPV, n'infectent que les lépidoptères. HearNPV est connu pour n'infecter que les larves des genres *Heliothis* et *Helicoverpa* de la famille des Noctuidae.

Pour être efficace, HearNPV doit être ingéré. Une fois ingéré par un insecte hôte sensible, l'environnement alcalin de l'intestin hôte dissout la matrice protéique des corps d'inclusion virale; le virus est ainsi libéré et peut alors infecter les cellules intestinales. Le virus se réplique dans les cellules intestinales, puis bourgeonne pour infecter d'autres tissus chez l'hôte. L'infection systémique est mortelle pour l'hôte, et le cadavre finit par se rompre et libérer le virus, qui peut alors infecter d'autres hôtes.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification des microorganismes

Le titulaire a présenté des méthodes acceptables pour la détection, l'isolement et le dénombrement du principe actif, l'isolat BV-0003 de HearNPV. L'isolat BV-0003 de HearNPV peut être identifié au niveau de l'espèce par analyse des endonucléases de restriction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

L'isolat BV-0003 de HearNPV a été préservé et maintenu à -20 °C après son isolement. L'isolat BV-0003 de HearNPV est également déposé dans la Collection allemande de microorganismes et cultures cellulaires (DSMZ), sous le numéro de référence BV-0003.

L'inoculum utilisé pour la production de Helicovex a été produit par amplification du virus purifié à l'aide des larves de *H. armigera* par voie orale. L'inoculum viral ainsi obtenu est conservé à -18 °C afin de maintenir son activité.

2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du matériel fabriqué utilisé pour produire les produits formulés

Les garanties concernant le principe actif de qualité technique et la préparation commerciale sont exprimées en CI/L. Des données représentatives pour cinq lots de la préparation commerciale, comprenant à la fois des données sur la puissance et le nombre de CI, ont été soumises. Les méthodes d'essai de la puissance et de détermination de la concentration des CI ont été décrites adéquatement.

2.4 Méthodes de caractérisation et de quantification des résidus (viables et non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Comme il est mentionné ci-dessus, il existe des méthodes appropriées pour dénombrer les CI et distinguer cet agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) des autres souches de HearNPV et d'autres baculovirus étroitement apparentés.

2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué

Les procédures d'assurance-qualité utilisées pour limiter la contamination des microorganismes pendant la fabrication du produit technique HearNPV et de Helicovex sont acceptables. Ces procédures comprennent de bonnes pratiques d'hygiène pour l'entretien, l'assainissement et le nettoyage de tous les laboratoires et pour la stérilisation de tout l'équipement utilisé dans le processus de fabrication.

L'absence d'agents pathogènes humains et des concentrations inférieures au seuil de contamination des microorganismes ont été démontrées dans le dépistage microbien de lots de Helicovex par des installations d'essai agréées utilisant des méthodes normalisées de détection et de dénombrement des contaminants microbiens préoccupants, ainsi que par les résultats d'essais de toxicité chez la souris. Tous les lots de Helicovex doivent également être conformes aux limites établies par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur les contaminants microbiens pour les produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43].

2.6 Méthodes de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

Des données sur la stabilité à l'entreposage ont été fournies pour Helicovex. Les résultats confirment une période de stockage maximale de 24 mois à 5 °C.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1.1 Essais

Aucune étude sur la santé humaine ou l'innocuité n'a été réalisée pour le produit technique HearNPV ou Helicovex. Le titulaire a plutôt cité de nombreuses études sur la santé humaine et l'innocuité réalisées avec d'autres baculovirus.

Il s'agissait entre autres de nombreuses études de toxicité aiguë (voie orale, voie pulmonaire, injection, voie cutanée), d'études de sensibilisation par voie cutanée et d'études sur des cultures tissulaires ayant déjà été évaluées à l'appui de l'homologation de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus d'*Autographa californica* (AcMNPV), souche Fraser Valley n° 11 (FV11), et de l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus d'*Abietiv Neodiprion abietis* (NeabNPV), souche de Terre-Neuve. L'information pertinente pour la souche FV11 de l'AcMNPV et pour NeabNPV est applicable à l'isolat BV-0003 de HearNPV, car ces baculovirus sont suffisamment similaires en ce qui concerne leur spécificité hôte qui est limitée aux arthropodes, et en raison de leur mode d'action. Une description de ces études figure dans le document PRD2015-09, *Souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica, et le document REG2006-10, *Abietiv – Nucléopolyédrovirus de* Neodiprion abietis *(souche Terre-Neuve)*.

Le titulaire a également fourni plusieurs autres études de toxicité aiguë par voie orale, de toxicité aiguë par voie pulmonaire, de toxicité aiguë par injection et sur des cultures tissulaires, dans lesquelles divers hôtes (cobayes, souris, singes rhésus, hamsters, porcs, vaches, agneaux, lapins et rats) ou lignées cellulaires (humains, singes, lapins, hamsters et rats) ont été exposés à diverses préparations de baculovirus [par exemple, NPV de *Lymantria dispar (*LdNPV), NPV d'*Orgyia pseudotsugata*, NPV de *Heliothis* sp., NPV de *N. lecontei (*NeleNPV), NPV de *N. sertifer (*NeseNPV), NPV de *Prodenia litura*, NPV de *Mamestra brassicae*, granulovirus de *Pieris rapae* et granulovirus de *Laspeyresia pomonella*]. Aucune anomalie ni aucun signe de réplication virale lié au traitement n'a été observé. Ces résultats concordent avec ceux des études évaluées précédemment. D'après les résultats de ces études, on peut conclure que les baculovirus n'infectent pas les cellules à partir d'hôtes non permissifs.

3.1.2 Renseignements supplémentaires

Outre les études portant sur d'autres baculovirus, une justification d'exemption scientifique générale a été présentée afin de tenir compte de l'exposition par diverses voies.

Les baculovirus sont naturellement omniprésents dans l'environnement. Le nombre de corps d'inclusion polyédriques (CIP) du NPV d'*Autographa californica* observés dans des échantillons aléatoires de chou prélevés en magasin et sur le terrain variait entre $3{,}1 \times 10^5$ CIP/cm^2 et $1{,}1 \times 10^7$ CIP/cm^2. Selon ces données, une portion normale de salade de chou contiendrait en moyenne 1×10^8 CIP. Malgré l'étroite interaction connue entre les baculovirus et les humains, aucun effet nocif n'a été signalé.

La gamme d'hôtes associée aux baculovirus se limite aux arthropodes. Les baculovirus sont considérés comme étant hautement spécifiques de l'hôte, c'est-à-dire qu'ils infectent une seule espèce ou quelques espèces étroitement apparentées au sein d'un même ordre. Le principe actif dans Helicovex est sous forme de CI, qui consistent en des virions incorporés dans une matrice protéique. Les virions ne sont libérés que lorsque les matrices protéiques se dissolvent dans le milieu alcalin (pH 8 à 11) de l'intestin moyen des larves. Les organismes dont le tube digestif ou les autres voies d'entrée ne sont pas alcalins ne sont pas sensibles aux CIP. Bien que des formes non incluses de baculovirus (c'est-à-dire virus libérés en milieu alcalin, virus pré-inclus ou virus bourgeonnés) puissent pénétrer dans les cellules à partir d'hôtes non permissifs, l'ADN viral n'atteint pas les noyaux sous une forme exprimable. Ainsi, aucun signe d'effet cytopathogène, de réplication virale ou d'expression de gènes viraux n'a été observé, même en cas d'infection à facteur de multiplicité important.

En plus du fait que l'on n'ait observé aucun signe d'infection ou de réplication virale dans les cellules des vertébrés, on n'a observé aucun signe d'effet cytopathogène, d'effet cancérogène, d'effet mutagène ou d'effet tératogène induits par les baculovirus.

Les résultats de nombreuses études portant sur l'innocuité des baculovirus ont fait l'objet d'un examen rigoureux. Des baculovirus ont été administrés à un grand nombre d'hôtes vertébrés, notamment à des mammifères, à des doses bien supérieures à celles mesurées sur le terrain, et par toutes les voies d'exposition possibles (par exemple, voie orale, intraveineuse, intracérébrale, intramusculaire, cutanée, inhalation). Il n'y a eu aucun cas de toxicité, de réaction allergique ou de pathogénicité. Des études d'exposition de longue durée, menées sur des rats exposés par voie orale ou par voie parentérale, n'ont révélé aucun cas de mortalité ou de néoplasie associé aux baculovirus. L'Union européenne classe également les baculovirus comme des agents de lutte biologique à faible risque. Les laboratoires dans lesquels on étudie les baculovirus sont de niveau de biosécurité 1. Il s'agit du niveau de risque le plus faible, que l'on utilise dans le cas des microorganismes qui ne sont pas systématiquement pathogènes pour les adultes en bonne santé. Les manipulations se font normalement sur une paillasse, à découvert, dans le respect des bonnes pratiques de microbiologie. Il n'est pas nécessaire d'utiliser du matériel de confinement spécial ou de travailler dans une installation à configuration particulière.

L'ingrédient de formulation de Helicovex est associé à une faible toxicité par voie cutanée et à un potentiel d'irritation cutanée. Il est largement utilisé dans les produits industriels et les produits de consommation, y compris les produits pharmaceutiques, les cosmétiques, les aliments et les boissons, les peintures, les résines et le papier.

3.1.3 Déclarations d'incident concernant la santé humaine ou animale

En date du 20 novembre 2017, l'ARLA n'avait reçu aucune déclaration d'incident concernant un être humain, un animal de compagnie ou l'environnement mettant en cause un baculovirus.

3.1.4 Analyse des dangers

La base de données soumise par le titulaire à l'appui de l'homologation du produit technique HearNPV et de Helicovex a été examinée du point de vue de la santé humaine et de l'innocuité et a été jugée suffisamment complète.

Sur la base de tous les renseignements disponibles, le principe actif de qualité technique, en l'occurrence le produit technique HearNPV, présente une faible toxicité par voie d'exposition orale, pulmonaire, intraveineuse et cutanée et n'est pas un irritant cutané. Les renseignements indiquent également que l'AMLA n'est pas infectieux ni pathogène. Même si le virus peut pénétrer dans des cellules non permissives, par exemple dans des cellules de vertébrés, il n'y aura pas d'infection, car il n'y a pas de réplication de l'ADN viral ni d'expression de protéines virales. Cependant, l'AMLA est considéré comme un sensibilisant potentiel. Par conséquent, la mention de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » figurera dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette du principe actif de qualité technique. La mise en garde « Peut causer la sensibilisation. Éviter le contact avec la peau et les vêtements. Éviter d'inhaler ou de respirer le brouillard. » doit également figurer dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette, à la section « MISES EN GARDE ».

De même, la préparation commerciale, Helicovex, présente une faible toxicité par les voies orale et cutanée et par inhalation, et n'est pas un irritant cutané. Tout comme le principe actif de qualité technique, la préparation commerciale est considérée comme un sensibilisant potentiel; par conséquent, la mention de danger « SENSIBILISANT POTENTIEL » figurera dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la préparation commerciale. La mise en garde « Peut causer la sensibilisation. Éviter le contact avec la peau et les vêtements. Éviter d'inhaler ou de respirer le brouillard. » doit également figurer dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette, à la section « MISES EN GARDE ».

Comme aucune étude d'irritation oculaire n'a été présentée et qu'aucun renseignement n'était disponible dans la justification scientifique de la demande d'exemption, les étiquettes du principe actif de qualité technique et de la préparation commerciale doivent également comporter les mentions de danger « ATTENTION – IRRITANT POUR LES YEUX » et « Éviter le contact avec les yeux ».

Des études de toxicité chronique et subchronique de niveau supérieur n'étaient pas requises, car il n'y avait aucune indication d'infectiosité, de toxicité ou de pathogénicité chez les animaux traités dans les études de toxicité et d'infectiosité aiguë par voie orale, pulmonaire et intraveineuse de niveau I.

Dans la littérature scientifique disponible, on n'a trouvé aucun rapport suggérant que l'isolat BV-0003 de HearNPV ou d'autres baculovirus pourraient avoir des effets nocifs sur le système endocrinien des animaux. Selon le poids de la preuve que représentent les données disponibles, l'isolat BV-0003 de HearNPV ne devrait avoir aucun effet nocif sur le système endocrinien ou immunitaire.

3.2 Évaluation des risques découlant de l'exposition en milieu professionnel, de l'exposition en milieu résidentiel et de l'exposition occasionnelle

3.2.1 Exposition professionnelle et risques connexes

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent ou manipulent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire ou par inhalation, la principale voie d'exposition étant par voie cutanée. Comme la peau intacte constitue une barrière naturelle contre la pénétration des microorganismes dans le corps humain, l'absorption cutanée ne peut se produire que si la peau est lésée, si le microorganisme est un agent pathogène doté de mécanismes lui permettant de traverser la peau ou d'infecter celle-ci, ou si des métabolites pouvant être absorbés par la peau sont produits. L'isolat BV-0003 du NPV d'*Helicoverpa armigera* n'a pas été identifié comme agent pathogène des plaies cutanées et ne contient aucun métabolite secondaire toxique connu. Rien n'indique qu'il pourrait traverser la peau intacte des personnes en santé. En outre, les essais de toxicité menés avec divers baculovirus n'ont mis en évidence aucun signe grave de toxicité après une exposition par voie orale, pulmonaire ou cutanée. Aucun signe d'irritation cutanée n'a été observé dans les études d'irritation cutanée présentées et réalisées avec diverses préparations de baculovirus. Comme aucune étude d'irritation oculaire n'a été présentée, Helicovex doit être considéré comme un irritant oculaire. De plus, l'ARLA part du principe que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, peu importe les résultats obtenus lors des épreuves de sensibilisation.

Afin de réduire au minimum l'exposition et de protéger les spécialistes de la lutte antiparasitaire, les préposés au mélange/chargement et les préposés à la manipulation qui sont susceptibles d'être exposés doivent respecter les mesures d'atténuation des risques, notamment en portant un équipement de protection individuelle, à savoir des gants à l'épreuve des produits chimiques, des lunettes de protection, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un masque ou un respirateur filtrant les brouillards approuvé par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), ainsi que des chaussettes et des chaussures. En outre, afin de réduire au minimum l'exposition après le traitement, il est interdit aux travailleurs de pénétrer dans les sites traités avec Helicovex pendant 4 heures ou tant que le brouillard de pulvérisation n'a pas séché.

Les mises en garde figurant sur l'étiquette, les restrictions et les mesures de réduction des risques sont adéquates pour protéger les utilisateurs de Helicovex; par ailleurs, on ne prévoit aucun risque lié à l'exposition professionnelle à ce produit.

3.2.2 Exposition en milieu résidentiel, exposition occasionnelle et risques connexes

Dans l'ensemble, l'ARLA ne s'attend pas à ce que l'exposition résidentielle et occasionnelle présente un risque préoccupant pour la santé en raison du faible profil de toxicité de Helicovex, du faible profil d'infectiosité et de pathogénicité de l'isolat BV-0003 de HearNPV, et de l'hypothèse selon laquelle les mises en garde figurant sur les étiquettes seront respectées par les spécialistes de la lutte antiparasitaire lors de l'utilisation de Helicovex. De plus, HearNPV est une espèce commune dans l'environnement, et l'utilisation de Helicovex ne devrait pas entraîner d'augmentation soutenue de l'exposition occasionnelle à des concentrations supérieures aux concentrations naturelles. Par conséquent, on s'attend à ce que le risque pour la santé des nourrissons et des enfants soit faible.

3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.3.1 Aliments

Bien que le profil d'emploi proposé puisse entraîner une exposition par le régime alimentaire, avec la présence possible de résidus dans ou sur les denrées agricoles, on s'attend à ce que le risque alimentaire soit faible et non préoccupant pour la population générale et les sous-populations sensibles, comme les nourrissons et les enfants, ou pour les animaux, parce que divers baculovirus n'ont démontré aucune pathogénicité, infectiosité ou toxicité par voie orale dans des études de toxicité aiguë par voie orale et des études menées sur des cultures tissulaires. De plus, aucune étude plus poussée sur la toxicité subchronique et chronique par le régime alimentaire n'était nécessaire en raison de la faible toxicité prévue et de l'absence d'infectiosité ou de pathogénicité associée à l'AMLA.

3.3.2 Eau potable

On ne s'attend pas à ce que l'exposition à l'isolat BV-0003 de HearNPV par l'eau potable présente des risques pour la santé, car l'exposition sera minime en raison de la nature des applications opérationnelles, et parce qu'il n'y a pas d'effet nocif prévu associé à ce microorganisme, comme en témoignent les essais de toxicité aiguë par voie orale et les études sur les cultures tissulaires utilisant d'autres baculovirus. Il est indiqué sur l'étiquette de la préparation commerciale que les utilisateurs doivent veiller à ne pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation et en eau potable lors du nettoyage de l'équipement ou de l'élimination des déchets. La pulvérisation aérienne est également interdite. De plus, le traitement des eaux municipales devrait éliminer les résidus dans l'eau de consommation.

3.3.3 Risques alimentaires liés à une exposition aiguë ou chronique pour les sous-populations sensibles

Il n'est habituellement pas possible de calculer des doses aiguës de référence (DARf) et des doses journalières admissibles (DJA) pour prédire les effets aigus et à long terme des agents microbiens sur la population générale ou les sous-populations potentiellement sensibles, particulièrement les nourrissons et les enfants. La méthode de la dose unique (danger maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour obtenir une évaluation générale et raisonnable du risque si aucun effet nocif significatif n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectiosité

aiguës (en d'autres mots, l'absence de critère d'effet préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité aiguës). D'après tous les renseignements et toutes les données disponibles sur les dangers, l'ARLA conclut que l'isolat BV-0003 de HearNPV est de faible toxicité, qu'il n'est ni pathogène ni infectieux pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles à cet AMLA que la population générale. Ainsi, il n'y a pas d'effets de seuil préoccupants et, de ce fait, il n'est pas nécessaire d'effectuer des études approfondies (doses multiples) ou d'appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité tant intraspécifique qu'interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. En ce qui concerne le présent AMLA, il n'est pas nécessaire d'effectuer une analyse plus poussée des profils de consommation des nourrissons et des enfants, d'une susceptibilité hors norme aux effets de l'AMLA dans ces sous-populations, y compris aux effets neurologiques associés aux expositions prénatales et postnatales et aux effets cumulatifs de l'AMLA chez les nourrissons et les enfants, ou d'autres microorganismes homologués ayant un mécanisme de toxicité commun. Par conséquent, l'ARLA n'a pas utilisé une approche faisant appel à la marge d'exposition (sécurité) pour évaluer les risques posés par l'isolat BV-0003 de HearNPV pour la santé humaine.

3.3.4 Exposition globale et risques connexes

D'après les données issues des essais sur la toxicité et l'infectiosité et d'après d'autres renseignements pertinents contenus dans les dossiers de l'ARLA, il existe une certitude raisonnable qu'aucun effet nocif ne découlera de l'exposition globale aux résidus de l'isolat BV-0003 de HearNPV pour la population générale au Canada, y compris les nourrissons et les enfants, si la préparation commerciale est employée conformément aux indications figurant sur son étiquette. Cela inclut toutes les expositions alimentaires prévues (aliments et eau potable) et toutes les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. L'exposition du grand public par voie cutanée et par inhalation sera faible, car l'utilisation du produit n'est pas autorisée sur le gazon ou dans les aires résidentielles ou récréatives, et l'étiquette comportera des mesures d'atténuation visant à réduire la dérive de pulvérisation. De plus, peu d'effets nocifs associés à l'exposition à d'autres baculovirus présents dans l'environnement ont été signalés. Même si l'utilisation de Helicovex augmentait l'exposition à ce principe actif, cela n'entraînerait pas d'accroissement des risques pour la santé humaine.

3.3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, qui devraient être présents sur les produits alimentaires si le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et appelée « limite maximale de résidus » (LMR) aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification. Santé Canada fixe des LMR fondées sur des données scientifiques pour s'assurer que les aliments offerts aux Canadiens sont salubres.

Après une application foliaire sur des cultures agricoles, on s'attend à ce qu'il y ait au moment de la récolte des résidus de l'isolat BV-0003 de HearNPV sur les cultures vivrières ayant été traitées. L'ARLA a donc employé une démarche fondée sur les risques pour déterminer si une LMR était requise pour ce microorganisme. Les risques prévus liés à l'exposition par le régime alimentaire sont jugés faibles, car aucun effet nocif attribuable à l'exposition alimentaire n'a été associé aux populations naturelles de HearNPV, et aucun effet nocif n'a été observé dans les études de toxicité aiguë par voie orale et sur les cultures tissulaires avec d'autres baculovirus. De plus, la probabilité de contamination des sources d'eau potable par des résidus est négligeable ou nulle. Par conséquent, l'ARLA a déterminé que l'établissement d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requis pour l'isolat BV-0003 de HearNPV.

3.4 Évaluation des effets cumulatifs

La *Loi sur les produits antiparasitaires* exige que l'ARLA tienne compte de l'exposition cumulative aux pesticides présentant un mécanisme commun de toxicité. Aux fins de la présente évaluation, l'ARLA a déterminé que le baculovirus HearNPV partage un mécanisme commun de toxicité avec d'autres isolats homologués de baculovirus. L'ARLA ne connaît aucun autre microorganisme ou pesticide homologué qui partage un mécanisme commun de toxicité avec HearNPV. Le risque potentiel pour la santé, dû à l'exposition cumulative de l'isolat BV-0003 de HearNPV et d'autres baculovirus homologués, n'est pas préoccupant en raison de la toxicité et de la pathogénicité faibles des baculovirus.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les données sur le devenir dans l'environnement (niveaux II et III) ne sont normalement pas requises au niveau I; elles deviennent nécessaires lorsqu'on observe d'importants effets toxicologiques chez des organismes non ciblés dans les essais de niveau I.

L'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera* appartient au genre *Alphabaculovirus* de la famille des Baculoviridae. Les baculovirus sont omniprésents et persistants dans les écosystèmes aquatiques et terrestres. La gamme d'hôtes des baculovirus est restreinte aux arthropodes terrestres, essentiellement au stade larvaire. On a démontré que la structure cristalline des CIP facilite la dispersion du virus par les vertébrés. Le pH acide (pH de 1 à 7) de l'estomac des vertébrés contribue à préserver l'intégrité des CIP. Les CIP excrétés, récupérés dans le tube digestif des animaux vertébrés et des invertébrés non hôtes, demeuraient infectieux pour leurs hôtes, en l'occurrence les larves d'insectes, ce qui mène à croire que la consommation de larves infectées par le baculovirus par divers animaux non ciblés joue un rôle dans la dispersion des CIP. Les baculovirus sont un composant naturel de l'habitat de l'insecte hôte, et les concentrations ambiantes relevées dans le sol ($1{,}55 \times 10^5$ CIP/cm^3), la litière végétale (4×10^5 CIP/cm^3) et l'écorce des arbres (5×10^6 CIP/cm^3) peuvent persister pendant au moins un an après les épizooties naturelles de l'hôte. Les applications par pulvérisation, à la dose maximale de 10^{12} CI/ha, introduisent relativement peu de virus dans l'environnement par rapport aux épizooties naturelles de baculovirus, dans lesquelles une seule larve du dernier stade peut libérer de 10^9 à 10^{10} CI ou CIP.

Par conséquent, bien qu'aucune étude n'ait été soumise pour étudier le devenir et le comportement dans l'environnement de l'isolat BV-0003 de HearNPV, il ressort de l'évaluation que l'utilisation sur le terrain de Helicovex ne devrait pas entraîner d'augmentation soutenue des concentrations de l'isolat BV-0003 de HearNPV dans les habitats terrestres et aquatiques au-delà des concentrations naturelles.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'approche de l'ARLA relativement aux essais environnementaux des pesticides microbiens comporte quatre niveaux. Les études de niveau I sont des études de toxicité aiguë portant sur un maximum de sept grands groupes taxonomiques d'organismes non ciblés, qui sont exposés à une dose représentant un danger maximal ou à une concentration maximale de provocation de l'AMLA. La concentration de provocation maximale est normalement déterminée d'après la quantité de l'AMLA ou de sa toxine qui devrait être présente à la suite de l'application du produit à la dose maximale recommandée sur l'étiquette, laquelle quantité est ensuite multipliée par un facteur de sécurité donné. Les études de niveau II sont des études du devenir dans l'environnement (persistance et dispersion) ainsi que d'autres essais de toxicité aiguë de l'AMLA. Les études de niveau III consistent en des études de toxicité chronique, c'est-à-dire des études du cycle de vie, ainsi que des essais de toxicité définitive, par exemple pour déterminer la concentration létale à 50 % (CL_{50}) ou la dose létale à 50 % (DL_{50}). Les études de niveau IV sont des études expérimentales de terrain sur la toxicité et le devenir, et c'est grâce à elles qu'on détermine si les effets nocifs se matérialiseront dans les conditions réelles d'utilisation.

Le type d'évaluation des risques environnementaux à laquelle est soumis un AMLA varie selon le niveau établi lors des essais. Pour bon nombre d'AMLA, une étude de niveau I est suffisante pour l'évaluation des risques environnementaux. Les études de niveau I visent à représenter le pire scénario, dans lequel les conditions d'exposition dépassent de beaucoup les concentrations prévues dans l'environnement. L'absence d'effets nocifs à l'issue d'une étude de niveau I correspond à un risque minime pour le groupe d'organismes non ciblés. Cependant, une étude de niveau supérieur sera justifiée dans le cas où une étude de niveau I révèle des effets nocifs importants pour des organismes non ciblés. Ces études fournissent des renseignements additionnels qui permettent à l'ARLA d'évaluer de manière plus précise les risques pour l'environnement. En l'absence d'études du devenir dans l'environnement ou d'études de terrain adéquates, une évaluation préliminaire du niveau de risque peut être menée afin de déterminer la probabilité que l'AMLA pose un risque pour un groupe d'organismes non ciblés.

L'évaluation préliminaire des risques repose sur des méthodes simples, des scénarios d'exposition prudents (par exemple, l'application directe à la dose maximale d'application) et des critères d'effet toxicologique traduisant la sensibilité la plus élevée. On calcule un quotient de risque (QR) en divisant l'exposition estimée par une valeur de toxicité appropriée (QR = exposition/toxicité) et on compare ensuite le quotient de risque au niveau préoccupant (NP).

Si le QR issu de l'évaluation préliminaire est inférieur au NP, les risques sont alors jugés négligeables et aucune autre caractérisation des risques n'est nécessaire. S'il est égal ou supérieur au NP, on doit alors effectuer une évaluation plus approfondie des risques afin de

mieux les caractériser. L'évaluation approfondie fait intervenir des scénarios d'exposition plus réalistes (devenir dans l'environnement ou résultats d'études de terrain). La précision de l'évaluation du risque peut être augmentée jusqu'à ce que le risque soit bien caractérisé ou qu'il ne soit plus possible d'apporter davantage de détails.

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Des études et des justifications scientifiques acceptables ont été présentées à l'appui des exigences concernant les essais de niveau I pour les organismes terrestres non ciblés. Ces justifications étaient fondées sur une base de données exhaustive tirée de la littérature scientifique publiée, et ayant déjà fait l'objet d'un examen, y compris sur les résultats d'essais écotoxicologiques effectués sur divers baculovirus à l'appui de l'homologation de la souche FV11 de l'AcMNPV. Les renseignements concernant la souche FV11 de l'AcMNPV s'appliquent également à l'isolat BV-003 de HearNPV, car ces baculovirus sont suffisamment similaires en ce qui a trait à leur spécificité d'hôte limitée aux arthropodes et à leur mode d'action.

Cette justification s'appuie sur les éléments suivants :

- les baculovirus ne sont pas toxiques pour les animaux vertébrés (oiseaux et mammifères), les invertébrés non-arthropodes, les microorganismes et les plantes;
- les baculovirus sont infectieux seulement pour les insectes du même ordre dont ils ont été isolés à l'origine;
- les baculovirus sont omniprésents et persistants dans les écosystèmes aquatiques et terrestres, mais on n'a signalé aucun impact négatif des baculovirus sur les écosystèmes autres que les effets sur l'insecte hôte ciblé;
- aucun signe d'infection, de toxicité ou de mortalité n'a été observé après l'exposition au dépôt direct de matières contaminées (insectes, sciures et excréments, etc.);
- l'application de baculovirus dans l'environnement, c'est-à-dire sur le terrain, n'augmente pas les concentrations de virus au-delà des concentrations naturelles.

Pour en savoir plus sur les renseignements ci-dessus et leur examen, veuillez consulter le document PRD2015-09, *Souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica.

Le titulaire a également présenté trois études de toxicité sur les organismes non ciblés, réalisées avec l'isolat BV-0003 de HearNPV sur des parasitoïdes de pucerons, des acariens prédateurs et des abeilles domestiques.

Dans deux de ces études de toxicité, les parasitoïdes de pucerons (*Aphidius rhopalosiphi*) et les acariens prédateurs (*Typhlodromus pyri*) ont été exposés par contact à des résidus de surface séchés ayant subsisté après l'application à 6 fois la dose maximale figurant sur l'étiquette, soit $1,5 \times 10^{12}$ CI/ha ou 50 à 200 mL de Helicovex/ha. Aucun effet nocif sur la mortalité ou la reproduction n'a été signalé chez les arthropodes bénéfiques. De même, aucun effet sur le comportement n'a été observé chez les abeilles domestiques (*Apis mellifera*), dans un essai de toxicité aiguë de 72 heures par contact et de 48 heures par le régime alimentaire, réalisé avec

Helicovex à la dose maximale d'application figurant sur l'étiquette. La DL_{50} ou la CL_{50} des études étaient supérieures à la dose maximale unique appliquée de $1,5 \times 10^{12}$ CI/ha ou de 50 à 200 mL Helicovex/ha. Même si ces trois études de toxicité n'étaient pas requises, elles ont été jugées acceptables à titre de renseignements additionnels, car elles démontraient aussi l'absence d'effet nocif prévu sur les arthropodes terrestres non ciblés pouvant découler de l'utilisation proposée de Helicovex sur le terrain.

Bien que la gamme d'hôtes des baculovirus soit limitée aux arthropodes terrestres (principalement aux stades larvaires), seuls trois ordres de la classe Insecta ont été confirmés comme hôtes de baculovirus. Tous les baculovirus sont restreints à un ordre particulier, et à l'intérieur de cet ordre, la plupart sont restreints à une seule famille et habituellement à une seule espèce ou à seulement quelques espèces étroitement apparentées. Les alphabaculovirus et gammabaculovirus de type NPV unique (par exemple, AcMNPV et NPV de *M. brassicae*) peuvent infecter plus de 50 espèces couvrant 13 familles des lépidoptères. Seuls les lépidoptères (alphabaculovirus, bêtabaculovirus), les tenthrèdes de l'ordre des hyménoptères (gammabaculovirus) et quelques espèces de diptères (deltabaculovirus) ont été confirmés comme étant des hôtes de baculovirus. Il n'y a pas d'infection croisée des baculovirus entre ces ordres. Les baculovirus n'infectent pas les blattes, les sauterelles ou les pucerons, et il n'a pas été démontré qu'ils infectaient les insectes prédateurs ou non phytophages, comme les coccinelles, les parasitoïdes et les abeilles domestiques. Même s'ils n'infectent pas les parasitoïdes, les baculovirus peuvent causer la mort prématurée de l'hôte larvaire et provoquer une concurrence pour les ressources pouvant affecter la santé et la survie des parasitoïdes. Ces derniers sont souvent des insectes généralistes et, même s'il y avait un appauvrissement des populations d'insectes traitées par le virus, ils pourraient devenir des hôtes des parasitoïdes en raison de l'absence d'effets non ciblés chez d'autres hôtes potentiels. En outre, les études suggèrent que certains parasitoïdes transmettent des baculovirus (par exemple, LdNPV) et contribuent aux épizooties virales sans effet nocif sur eux-mêmes.

On n'a relevé dans la littérature scientifique publiée aucun effet nocif de divers baculovirus (y compris NPV d'*Heliothis zea*) sur les abeilles domestiques. Les traitements de colonies entières n'ont jamais révélé d'anomalie dans la production des œufs, l'élevage du couvain, la mortalité des ouvrières et des reines, ou le comportement général des colonies. Même lorsque des NPV spécifiques des hyménoptères, comme NeseNPV et NeleNPV, ont été appliqués pour lutter contre *Neodiprion sertifer* et *N. lecontei*, respectivement, aucun effet nocif sur les colonies d'abeilles n'a été signalé. De même, le NPV de *Galleria mellonella* a été utilité pour lutter contre *G. mellonella* dans des ruches d'abeilles sans que l'on ait signalé d'effet sur les abeilles.

Une recherche indépendante dans la littérature scientifique publiée, réalisée à l'aide PubMed, n'a révélé aucun signalement d'effets nocifs sur les oiseaux, les plantes, les mammifères sauvages, les arthropodes (exception faite des hôtes connus) et les invertébrés non-arthropodes.

D'après tous les renseignements disponibles sur les propriétés biologiques de l'isolat BV-0003 de HearNPV et de ses effets prévus sur les organismes terrestres non ciblés, il est raisonnablement certain qu'aucun dommage ne sera causé aux oiseaux, aux mammifères sauvages, aux invertébrés arthropodes terrestres non ciblés, aux invertébrés non-arthropodes et aux plantes terrestres en raison des utilisations agricoles proposées de Helicovex.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Des justifications scientifiques acceptables ont été présentées au lieu des données d'essai de niveau I requises pour les organismes aquatiques non ciblés. Ces justifications étaient fondées sur une base de données exhaustive tirée de la littérature scientifique publiée, et ayant déjà fait l'objet d'un examen, y compris les résultats d'essais écotoxicologiques effectués sur divers baculovirus à l'appui de l'homologation de la souche FV11 de l'AcMNPV. Les renseignements concernant la souche FV11 de l'AcMNPV s'appliquent également à l'isolat BV-0003 de HearNPV, car ces baculovirus sont suffisamment similaires en ce qui a trait à leur spécificité d'hôte limitée aux arthropodes et à leur mode d'action.

Cette justification s'appuie sur les éléments suivants :

- les baculovirus ne sont pas toxiques pour les animaux vertébrés aquatiques (poissons), les arthropodes, les invertébrés non arthropodes et les plantes, comme le montre la littérature scientifique indiquant l'absence d'effet nocif sur ces organismes non ciblés;
- les baculovirus sont infectieux seulement pour les insectes du même ordre dont ils ont été isolés à l'origine;
- les baculovirus sont omniprésents et persistants dans les écosystèmes aquatiques, mais on n'a signalé aucun impact négatif des baculovirus sur les écosystèmes autres que les effets sur l'insecte hôte ciblé.

Pour en savoir plus sur les renseignements ci-dessus et leur examen, veuillez consulter le document PRD2015-09, *Souche FV11 du virus de la polyédrose nucléaire d'*Autographa californica. Les résultats actuels corroborent les études et les renseignements qui avaient été précédemment évalués par l'ARLA.

Une recherche indépendante de la littérature scientifique publiée, réalisée à l'aide de PubMed, n'a révélé aucun signalement faisant état d'effets nocifs sur les poissons, les invertébrés non-arthropodes et les arthropodes aquatiques, ainsi que les plantes aquatiques.

D'après tous les renseignements disponibles sur les effets de HearNPV sur les organismes aquatiques non ciblés, il est raisonnablement certain qu'aucun dommage ne sera causé aux poissons, aux invertébrés arthropodes et non arthropodes aquatiques et aux plantes aquatiques en raison des utilisations proposées de Helicovex sur le terrain. À titre de mise en garde générale, aucune pulvérisation aérienne n'est permise. L'étiquette interdira également l'application directe de Helicovex dans les habitats aquatiques, les estuaires ou les habitats marins, et interdira aux préposés à la manipulation de contaminer les eaux de surface en éliminant les eaux de rinçage de l'équipement. L'étiquette comporte également des instructions afin que les utilisateurs réduisent le ruissellement vers les habitats aquatiques.

4.3 Déclarations d'incident concernant l'environnement

En date du 20 novembre 2017, l'ARLA n'avait reçu aucune déclaration d'incident concernant un être humain, un animal de compagnie ou l'environnement mettant en cause un baculovirus.

5.0 Valeur

Helicovex est un insecticide présentant un nouveau mode d'action pour lutter contre le ver de l'épi du maïs dans les cultures de maïs sucré. Il n'existe aucun produit antiparasitaire actuellement homologué au Canada pour lutter contre le ver de l'épi du maïs qui convient à la production biologique de maïs sucré, et Helicovex offre la possibilité de combler cette lacune.

Les produits de remplacement homologués pour lutter contre le ver de l'épi du maïs dans les cultures de maïs sucré sont limités aux principes actifs des groupes du mode d'action 1A (carbaryl, malathion et méthomyl), 3A (lambda-cyhalothrine, cyperméthrine, deltaméthrine et perméthrine), 15 (novaluron) et 28 (chlorantraniliprole) de l'Insecticide Resistance Action Committee (IRAC). Cependant, l'utilisation du carbaryl sur le maïs sucré est sur le point d'être révoquée, et cette utilisation doit être retirée des étiquettes du produit au plus tard le 31 mars 2018 (RVD2016-02, *Carbaryl*), et la révocation de cette utilisation de la lambda-cyhalothrine a également été proposée (PRVD2017-03, *Lambda-cyhalothrine*). En outre, la résistance du ver de l'épi du maïs à la cyperméthrine, à la deltaméthrine et à la perméthrine, ainsi qu'au carbaryl et au méthomyl, a également été signalée.

Lorsqu'il est appliqué à l'aide d'un équipement de pulvérisation standard, Helicovex est compatible avec les pratiques de gestion actuelles. Il est également bien adapté à la lutte intégrée, car le principe actif HearNPV n'infecte que les espèces des genres *Heliothis* et *Helicoverpa*. Helicovex peut être utilisé en rotation avec des insecticides chimiques classiques, ce qui peut réduire le recours aux produits chimiques classiques et faciliter la gestion de la résistance à ces produits, cette résistance étant un problème connu dans le cas du ver de l'épi du maïs, comme il est mentionné ci-dessus.

Les données sur l'efficacité obtenues lors de quatre essais sur le terrain de Helicovex ont révélé une réduction importante du nombre de vers de l'épi du maïs ou des dommages causés au maïs sucré. Ces données étaient suffisantes pour appuyer l'allégation de répression du ver de l'épi du maïs dans les cultures de maïs sucré par application foliaire à raison de 50 à 200 mL/ha, avec un délai d'attente entre les applications de 3 à 5 jours et avec une recommandation d'effectuer de 3 à 5 applications pour obtenir une efficacité optimale.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, au sens de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Le produit technique HearNPV et Helicovex ont été évalués conformément à la Directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA[5].

- Le produit technique HearNPV ne répond pas aux critères de la voie 1 puisque le principe actif qu'il renferme est un organisme biologique et que les organismes biologiques ne sont pas assujettis aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.
- La préparation commerciale ne contient aucun produit de formulation, contaminant ou impureté répondant aux critères de la voie 1.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, utilisée conformément à l'Avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les documents DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998)* pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le principe actif de qualité technique, HearNPV, ne contient aucun produit de formulation préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans *la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643.

---

5 Directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

6 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2641 à 2643 : *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, et arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25), pages 1611 à 1613, Partie 1 – *Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement*, Partie 2 – *Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* et Partie 3 – *Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.*

7 Avis d'intention NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires.*

8 Directive d'homologation DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

- La préparation commerciale, Helicovex, ne contient aucun produit de formulation préoccupant pour la santé ou l'environnement figurant dans *la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* (*Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, pages 2641 à 2643).

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la Directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué

Les données de caractérisation du produit technique HearNPV et de Helicovex ont été jugées adéquates pour évaluer les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement. Le principe actif de qualité technique a été caractérisé, et les spécifications de la préparation commerciale ont été étayées par des analyses effectuées sur un nombre suffisant de lots. Tous les lots de Helicovex doivent respecter les limites établies dans le document de l'OCDE sur les contaminants microbiens pour les produits antiparasitaires microbiens [ENV/JM/MONO(2011)43]. Les données sur la stabilité en entreposage appuient un entreposage à 5 °C jusqu'à 24 mois pour le produit technique HearNPV et Helicovex.

7.2 Santé et sécurité humaines

La justification scientifique de la demande d'exemption ainsi que les études de toxicité aiguë et d'infectiosité utilisant d'autres baculovirus et présentées à l'appui de l'isolat BV-0003 de HearNPV ont été jugées suffisamment complètes pour permettre une décision concernant l'homologation du produit technique HearNPV (principe actif de qualité technique) et de Helicovex (préparation commerciale). D'après tous les renseignements disponibles, le principe actif de qualité technique, en l'occurrence le produit technique HearNPV, présente une faible toxicité et n'est ni infectieux ni pathogène par les voies orale, pulmonaire, intraveineuse ou cutanée. Ces renseignements indiquent également que Helicovex ne sera pas irritant pour la peau. Le produit technique HearNPV et Helicovex sont cependant considérés comme des irritants oculaires et, par conséquent, les mots indicateurs « ATTENTION – IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette. Comme l'isolat BV-0003 de HearNPV est considéré comme un sensibilisant potentiel, les mots indicateurs « SENSIBILISANT POTENTIEL » doivent également figurer sur les aires d'affichage principales de la préparation commerciale et du principe actif de qualité technique.

Lorsqu'elles respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette, les personnes qui appliquent, mélangent, chargent ou manipulent le produit peuvent être exposées à celui-ci par voie cutanée, par voie oculaire ou par inhalation, la principale voie d'exposition étant la voie cutanée. Une sensibilité respiratoire et cutanée est susceptible d'apparaître à la suite d'une exposition répétée au produit, car tous les microorganismes, y compris l'isolat BV-0003 de HearNPV, contiennent des substances qui sont des sensibilisants potentiels. Par conséquent, toute personne manipulant

ou appliquant Helicovex doit porter des gants à l'épreuve des produits chimiques, des lunettes de protection, un vêtement à manches longues, un pantalon long, un masque ou un respirateur filtrant les brouillards approuvé par le NIOSH, ainsi que des chaussettes et des chaussures. En outre, afin de réduire au minimum l'exposition après le traitement, il est interdit aux travailleurs de pénétrer dans les sites traités avec Helicovex pendant 4 heures ou tant que le brouillard de pulvérisation n'a pas séché.

Le risque pour la santé de la population générale, y compris des nourrissons et des enfants, résultant de l'exposition occasionnelle ou chronique par le régime alimentaire est faible et n'est pas préoccupant en raison du profil de faible toxicité et pathogénicité de l'isolat BV-0003 de HearNPV, du produit technique HearNPV et de Helicovex, et en raison de l'absence d'une augmentation soutenue de l'exposition du grand public à des concentrations supérieures aux concentrations naturelles. Enfin, l'établissement d'une LMR en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* n'est pas requis pour l'isolat BV-0003 de HearNPV.

7.3 Risques pour l'environnement

Les études scientifiques, les justifications et les articles scientifiques soumis à l'appui du produit technique HearNPV et de sa préparation commerciale connexe, Helicovex, ont été jugées suffisamment complets pour permettre une décision d'homologation. L'utilisation sur le terrain de Helicovex, contenant l'isolat BV-0003 de HearNPV, ne devrait pas présenter de risque pour les organismes non ciblés lorsque le mode d'emploi figurant sur l'étiquette est respecté. L'utilisation proposée de Helicovex dans les cultures de maïs sucré ne devrait pas entraîner d'augmentation soutenue de l'isolat BV-0003 de HearNPV dans les habitats terrestres et aquatiques.

À titre de mise en garde générale, l'étiquette du produit interdira la pulvérisation aérienne ou l'application directe de Helicovex sur les habitats aquatiques (lacs, rivières, bourbiers, étangs, fondrières des Prairies, ruisseaux, marais, cours d'eau, réservoirs et milieux humides), les estuaires ou les habitats marins. De plus, l'étiquette interdit aux manipulateurs de contaminer les eaux de surface en éliminant les eaux de rinçage de l'équipement, et contient des mesures visant à limiter le ruissellement depuis les sites traités.

7.4 Valeur

Helicovex permet de lutter contre les larves du ver de l'épi du maïs et de réduire les dommages qu'elles causent aux cultures de maïs sucré. Il contient un nouveau principe actif offrant un nouveau mode d'action pour cette utilisation, et il peut être appliqué en rotation avec des produits de remplacement homologués pour aider à la gestion de la résistance. En outre, il peut être utilisé contre le ver de l'épi du maïs dans la production biologique de maïs sucré, pour laquelle aucun produit de remplacement n'est actuellement homologué.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète à des fins de vente et d'utilisation du produit technique HearNPV et de Helicovex, contenant le principe actif de qualité technique qu'est l'isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*, comme insecticide pour la répression du ver de l'épi du maïs sucré.

Après l'évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, le produit a une valeur et ne présente aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degrés Celsius
AcMNPV	nucléopolyédrovirus multiple d'*Autographa californica*
ADN	acide désoxyribonucléique
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CI	corps d'inclusion
CL_{50}	concentration létale à 50 %
cm	centimètre
cSt	centistoke
DARf	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale à 50 %
DSMZ	Collection allemande de microorganismes et de cultures cellulaires
FV	Fraser Valley
g	gramme
ha	hectare
HearNPV	isolat BV-0003 du nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa armigera*
IRAC	Insecticide Resistance Action Committee
L	litre
LdNPV	nucléopolyédrovirus de *Lymantria dispar*
LMR	limite maximale de résidus
mL	millilitre
NeabNPV	nucléopolyédrovirus de *Neodiprion abietis*
NeleNPV	nucléopolyédrovirus de *Neodiprion lecontei*
NeseNPV	nucléopolyédrovirus de *Neodiprion sertifer*
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NP	niveau préoccupant
NPV	nucléopolyédrovirus
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
p/v	poids/volume (en pourcentage)
RL_{50}	résidu létal à 50 %

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif, commentaires	Référence
Arthropodes				
Arthropodes terrestres	Contact avec des résidus – adultes, *Aphidius rhopalosiphi*	Des guêpes (40) ont été exposées pendant 48 heures dans une arène d'essai où l'on avait préalablement vaporisé une solution de Helicovex contenant $7,5 \times 10^{12}$ CI (d'isolat BV-0003 de HearNPV)/mL à raison de 2 400 mL/ha, soit 6 fois la dose maximale d'application. Deux autres groupes de guêpes (40/groupe) ont reçu de l'eau et du Perfekthion (témoin positif). Après la période d'exposition, 17 femelles de chaque groupe traité ont été retirées et confinées individuellement sur des pots de plantes d'orge infestées par des pucerons pendant 24 heures. Les pucerons se sont développés sur les plantes pendant 12 jours, après quoi le nombre d'aphides parasités qui s'étaient développés sur les nymphes a été évalué.	La mortalité cumulative après 48 heures était de 0,0 % dans les groupes traités avec Helicovex et dans le groupe témoin ayant reçu de l'eau. Le nombre moyen de pucerons parasités par guêpe dans le groupe témoin ayant reçu de l'eau et le groupe traité avec Helicovex était de 15,7 et 17,2, respectivement, ce qui n'a pas été jugé significatif. RL_{50} > 2 400 mL de Helicovex/ha **NON TOXIQUE**	ARLA 2814190
Arthropodes terrestres	Contact – *Typhlodromus pyri* (protonymphes âgées d'au plus 24 heures)	Des arthropodes de l'espèce *Typhlodromus pyri* (80) ont été exposés pendant 7 jours dans une arène d'essai où l'on avait préalablement pulvérisé une solution de Helicovex contenant $7,5 \times 10^{12}$ CI (d'isolat BV-0003 de HearNPV)/mL à raison de 2 400 mL/ha, soit 6 fois la dose maximale d'application. Deux autres groupes de guêpes (80/groupe) ont reçu de l'eau et du Perfekthion (témoin positif). La mortalité a été évaluée aux jours 3 et 7 de l'exposition. La reproduction a été évaluée aux jours 9, 11 et 14.	La mortalité cumulative au jour 7 dans les groupes traités avec de l'eau et Helicovex était de 3 % et de 1 %, respectivement. Aucun effet sublétal n'a été observé. Le nombre total d'œufs/femelle produits par les groupes traités avec de l'eau et avec Helicovex était de 9,4 et de 10,4, respectivement. Aucune différence statistique en termes de reproduction n'a été trouvée dans les groupes traités avec Helicovex par rapport au groupe témoin.	ARLA 2814192

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif, commentaires	Référence
			RL50 > 2 400 mL de Helicovex/ha **NON TOXIQUE**	
Arthropodes terrestres	Contact 72 h – *Apis mellifera* (abeilles domestiques), jeunes ouvrières	Une suspension de Helicovex de 0,58 mg/mL (garantie > $7,5 \times 10^{12}$ CI d'isolat BV-0003 de HearNPV/mL) a été administrée à la surface dorsale du thorax de chaque abeille (50 par groupe), à raison de 0,7, 1,3, 2,5, 5 et 10 µL de solution d'essai/abeille. Deux autres groupes d'abeilles (50/groupe) ont reçu de l'eau et du Perfekthion (témoin positif). La mortalité a été évaluée après 24, 48 et 72 heures.	Une mortalité cumulative de 20 % a été observée à la dose maximale de 10 µL de solution d'essai/abeille après 72 heures. La mortalité maximale de 22,0 % a été observée à la deuxième dose la plus élevée de 5 µL de solution d'essai/abeille 48 heures après le traitement. Aucun effet sur le comportement n'a été observé dans les essais de toxicité par contact pendant toute la période d'observation de 48 et de 72 heures, respectivement. Aucune mortalité n'a été observée dans le groupe témoin négatif pendant l'étude. La CL_{50} par contact de 72 heures était > 10 µL de solution d'essai/abeille, ou $7,5 \times 10^{7}$ CI d'isolat BV-0003 de HearNPV. **NON TOXIQUE**	ARLA 2814191
Arthropodes terrestres	Régime alimentaire, 48 h – *Apis mellifera* (abeilles domestiques), jeunes ouvrières	Des abeilles (50) ont reçu en commun une suspension de Helicovex de 0,58 mg/mL (garantie > $7,5 \times 10^{12}$ CI d'isolat BV-0003 de HearNPV/mL). Chaque abeille a reçu 10,37 µL de solution d'essai. Deux autres groupes d'abeilles (50/groupe) ont reçu 50 % de sucrose, et du diméthoate (témoin positif). La mortalité a été évaluée après	Aucune mortalité n'a été signalée dans les groupes traités. Une mortalité cumulative de 2,0 % a été observée chez le groupe témoin négatif. Aucun effet sur le comportement n'a été observé dans les essais de toxicité par le régime alimentaire pendant toute la période d'observation de 48 heures.	ARLA 2814191

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif, commentaires	Référence
		4, 24 et 48 heures.	La CL_{50} par le régime alimentaire, sur 48 heures, était > 10,37 µL de solution d'essai/abeille ou de $7,8 \times 10^7$ CI d'isolat BV-0003 de HearNPV. **NON TOXIQUE**	

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2758109	Burges, H.D., Croizier, G. and Huber, J., 1980, A review of Safety tests on Baculoviruses, DACO: M1.2,M2.7.2,M9.2.1,M9.4.1,M9.5.1,M9.5.2
2758110	Cory, J.S, 2003, Ecological impacts of virus insecticides, DACO: M1.2,M2.8,M9.1
2758113	Groner, A., 1986, Specificity and safety of baculoviruses, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M4.3.2,M4.7,M9.2.1,M9.4.1,M9.5.1,M9.5.2
2758114	Ignoffo, C.M., 1975, Evaluation of in vivo specificity of insect viruses, DACO: M1.2,M10.3.2.2,M2.7.2,M4.1,M4.3.2,M9.1,M9.2.1,M9.5.1,M9.5.2
2758116	King, E.G. and Coleman, R.J., 1989, Potential for Biological Control of Heliothis species., DACO: M1.2,M2.7.2
2758118	Lapointe, R., Thumbi, D and Lucarotti, C.J., 2012, Recent Advances in our knowledge of baculovirus molecular biology and its relevance for the registration of baculovirus-based products for insect pest population control., DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M4.3.2,M9.1
2758121	Moscardi, F., 1999, Assessment of the application of baculoviruses for control of Lepidoptera, DACO: M1.2,M2.8
2758122	Organization for Economic Co-operation and Development, 2002, Consensus Document on Information Used in the Assessment of Environmental Applications Involving Baculovirus, DACO: M1.2,M2.7.1,M2.7.2,M2.8,M4.1,M4.3.2,M8.0,M9.1,M9.8.1
2758128	2016, Binominal Name (MPCA), DACO: M2.5
2758131	2016, Origin, Derivation and Identification of MPCA(s), DACO: M2.7.1
2758133	2006, A declaration, DACO: M2.7.1,M2.8 CBI
2758134	2006, The identity of *Helicoverpa armigera* nuclear polyhedrosis virus, DACO: M2.10.1,M2.7.1 CBI
2758136	2006, The baculovirus preparation HANPV., DACO: M2.7.1 CBI
2758137	2016, Biological Properties of MPCA, DACO: M2.7.2
2758139	Evans, H.F. and Haarp, K.A., 1982, Persistence of Insect Virus, DACO: M2.7.2
2758140	Jaques, R.A., 1977, Stability of entomopathogenic viruses, DACO: M2.7.2
2758141	Krieg, A., Groner, A., Huber, J. and Zimmerman, G., 1981, Inactivation of certain insect pathogens by ultraviolet radiation, DACO: M2.7.2
2758142	Thomas, E.D., Reichelderfer, C.F. and Heimpel, A.M., 1973, The effect of soil pH on the persistence of cabbage looper nuclear polyhedrosis virus on soil., DACO: M2.7.2
2758147	2016, Manufacturing Methods and Quality Assurance, DACO: M2.8 CBI
2758150	2007, MSDS Formulant, DACO: M2.9.1 CBI
2758156	2016, Active Ingredient or MPCA, DACO: M2.10.1,

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2758161	2016, Analysis of Microbial contaminants/Analysis of sample, certification of limits, DACO: M2.10.2 CBI
2758163	2015, Helicovex (*Helicoverpa armigera* NPV) Intraperitoneal Acute Mouse Toxicity/Infectivity, DACO: M2.10.2
2758164	2015, Confirmation of Microbial Examination Methods, DACO: M2.10.2 CBI
2758165	2006, 3 Year Storage Stability of the Formulation Helicovex at 5C, DACO: M2.11,M2.12 CBI
2758166	2016, Summary of Physical and Chemical Properties, DACO: M2.12
2758167	2011, Physical-Chemical Properties pH, Viscosity and Relative Density of test item Helicovex, DACO: M2.12 CBI
2764710	2011, Comparative Restriction Analysis for Virus Max, Gemstar and Helicovex, DACO: M2.7.1 CBI
2764711	2006, Production of *Helicoverpa armigera* nucleopolyhedrovirus, DACO: M2.8 CBI
2816647	2017, M 2.8 Manufacturing Methods and Quality Assurance, DACO: M2.8 CBI
2816649	2006, M 2.10.2 Appendix 1, DACO: M2.10.2 CBI
2816650	2011, M 2.10.2 Appendix 2, DACO: M2.10.2 CBI
2816651	2009, M 2.10.2 Appendix 3, DACO: M2.10.2 CBI
2816652	2011, M 2.10.2 Appendix 4, DACO: M2.10.2 CBI
2816654	2012, M 2.10.2 Appendix 5, DACO: M2.10.2 CBI

2.0 Effets sur la santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2758171	2016, M4.1 Human Health and Safety Literature Review, DACO: M4.1
2758185	McConnell, E.L., Basit, A.W. and Murdan, S., 2008, Measurements of rat and mouse gastrointestinal pH, fluid and lymphoid tissue and implications for in-vivo experiments., DACO: M4.1,M4.3.2
2758193	2016, Acute oral Infectivity and Toxicity, DACO: M4.2.2
2758194	Cunningham, J.C. and Entwistle, P.F., 1981, Control of Sawflies by Baculovirus, DACO: M4.2.2,M4.2.3,M4.3.2,M9.2.1,M9.4.1
2758195	Groner, A., Huber, J and Krieg, A., 1978, Investigation with baculoviruses in mammals, DACO: M4.2.2,M4.2.3,M4.3.2,M9.5.1
2758197	1976, Tolerance testing with nuclear polyhedrosis virus after single oral or intravenous administration to male and female rats, DACO: M4.2.2,M4.3.2
2758198	Ignoffo, C.M., Huang, H.T., Shapiro, M. and Woodard, G., 1975, Insusceptibility of the Rhesus monkey, *Macaca mulatta*, to an insect virus baculovirus, Heliothis., DACO: M4.2.2,M4.2.3,M4.3.2
2758199	Lewis, F.B. and Podgewaite, J.D., 1981, The gypsy moth research towards integrated pest management, DACO: M4.2.2,M4.2.3,M9.2.1,M9.4.1,M9.5.1,M9.5.2

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2758200	Martignoni, M.E., 1978, The Douglas Fir Tussock Moth: A synthesis., DACO: M4.2.2,M4.2.3,M4.3.2,M4.7,M9.2.1,M9.5.1
2758201	Xuebao, W., 1982, Safety testing of a GV insecticide against Cabbage Butterfly, *Pieris rapae*, larvae, DACO: M4.2.2,M4.7,M9.2.1,M9.4.1,M9.5.1
2758202	2016, Acute Pulmonary Infectivity and Toxicity, DACO: M4.2.3
2758203	Hofmann, T., 1992, Testing for respiratory sensitization in the male and female pirbright white guinea pig., DACO: M4.2.3
2758206	2016, Intravenous Infectivity, DACO: M4.3.2
2758208	Lucarotti, C.J., Kettela, E.G. and Mudryj, G., 2006, The registration of Abietiv: A biological control product based on *Neodiprion abietis* nucleopolyhedrovirus for use against its natural host, the balsam fir sawfly., DACO: M4.3.2
2758229	Groner, A., Grandos, R.P. and Burand, J.P., 1984, Interactions of *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus with two non-permissive cell lines., DACO: M4.7
2758230	Ignoffo, C.M. and Rafajko, R.R., 1972, In vitro attempts to infect primate cells with the nucleopolyhedrosis virus of Heliothis., DACO: M4.7
2758231	2004, M4.7 Tissue Culture, DACO: M4.7
2758232	Roder, A. and Puter, J., 1977, Interactions between nuclear polyhedrosis viruses and vertebrate cells, DACO: M4.7
2758233	Tija, S., Meyer, Z.U., Altenschildesecha, G. and Doerfler, W., 1983, *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus (AcMNPV) DNA does not persist in mass cultures in mammalian cells, DACO: M4.7

3.0 Environnement

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2711596	DACO: M9.4.1
2758109	Burges, H.D., Croizier, G. and Huber, J., 1980, A review of Safety tests on Baculoviruses, DACO: M1.2, M2.7.2, M9.2.1, M9.4.1, M9.5.1, M9.5.2
2758110	Cory, J.S, 2003, Ecological impacts of virus insecticides, DACO: M1.2,M2.8,M9.1
2758113	Groner, A., 1986, Specificity and safety of baculoviruses, DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M4.3.2,M4.7,M9.2.1,M9.4.1,M9.5.1,M9.5.2
2758114	Ignoffo, C.M., 1975, Evaluation of in vivo specificity of insect viruses, DACO:M1.2,M10.3.2.2,M2.7.2,M4.1,M4.3.2,M9.1,M9.2.1,M9.5.1,M9.5.2
2758118	Lapointe, R., Thumbi, D and Lucarotti, C.J., 2012, Recent Advances in our knowledge of baculovirus molecular biology and its revelance for the registration of baculovirus-based products for insect pest population control. DACO: M1.2,M2.7.2,M4.1,M4.3.2,M9.1
2758122	Organization for Economic Co-operation and Development, 2002, Consensus Document on Information Used in the Assessment of Environmental Applications Involving Baculovirus, DACO: M1.2, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M4.1, M4.3.2, M8.0,

Numéro de document de l'ARLA	Référence
	M9.1, M9.8.1
2758195	Groner, A., Huber, J and Krieg, A., 1978, Investigation with baculoviruses in mammals, DACO: M4.2.2,M4.2.3, M4.3.2,M9.5.1
2758199	Lewis, F.B. and Podgewaite, J.D., 1981, The gypsy moth research towards integrated pest management, DACO M4.2.2, M4.2.3, M9.2.1, M9.4.1, M9.5.1, M9.5.2
2758200	Martignoni, M.E., 1978, The Douglas Fir Tussock Moth: A synthesis., DACO: M4.2.2,M4.2.3,M4.3.2,M4.7,M9.2.1,M9.5.1
2758201	Xuebao, W., 1982, Safety testing of a GV insecticide against Cabbage Butterfly, *Pieris rapae*, larvae, DACO: M4.2.2, M4.7, M9.2.1, M9.4.1, M9.5.1
2758228	Groner, A., 1990, *Cydia pomonella* granulosis virus (CpGV): Summary and Conclusions on the Toxicity, DACO: M4.7, M9.5.1
2758234	2016, Environmental Toxicology Summary, DACO: M9.1
2758235	2016, Environmental Toxicology Literature Review, DACO: M9.1
2758242	Reardon, R.C., Podgwaite, J.D. and Zerillo, R., 2009, Gypchek-bioinsecticide for the gypsy moth., DACO: M9.1
2758243	2016, Avian Oral Testing, DACO: M9.2.1
2758245	2016, Wild Mammals, DACO: M9.3
2758246	2016, M 9.4 Fish, DACO: M9.4
2758247	1998, Acute Toxicity testing of Granulovirus CpGV SC in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) (Teleostei, Salmonidae), DACO: M9.4
2758251	2016, Terrestrial Arthropods, DACO: M9.5.1
2758252	Dickler, E., 1986, Einfluss von Behandlungen Mit Apfelwickler-granulovirus chemischen insktiziden auf parasite des apfelwichlers und parasite von schalenwichlerarten. DACO: M9.5.1
2758253	Groner, A., 1978, Studies on the specificity of the nuclear polyhedrosis virus of *Mamestra brassicae* (L.) (Lep: Noctuidae), DACO: M9.5.1
2758254	Huber, J., 1978, About the host spectrum of the codling moth granulosis virus, DACO: M9.5.1
2758255	Jaques, R.P., Laing, J.E., MacLellan, C.R., Proverbs, M.D., Sanford, K.H. and Trottier, R., 1981, Apple Orchard test on the efficacy of the granulosis virus of the codling moth, DACO: M9.5.1
2758256	2010, Helicovex: Toxicity to the Aphid Parasitoid, *Aphidius rhopalosiphi* De Stefani Perez (Hymenoptera, Branconidae) in the Laboratory, DACO: M9.5.1
2758258	2010, Helicovex: Toxicity to the Predatory Mite, *Typhlodromus pyri* Scheuten (Acari, Phytoseiidae) in the Laboratory, DACO: M9.5.1
2758259	2010, Helicovex: Acute Oral and Contact Toxicity to the Honey Bee *Apis mellifera L.* in the laboratory, DACO: M9.5.1
2758260	2016, M9.5.2 Aquatic Arthropods, DACO: M9.5.2
2758261	1998, Acute Toxicity Testing of Granulovirus CpGV SC on *Daphnia magna* using the 48h Acute Immobilisation Test, DACO: M9.5.2
2758262	2016, M9.6 Non-Arthropod Invertebrates, DACO: M9.6
2758263	1998, Acute Toxicity of CpGV SC on Earthworms, *Eisenia foetida*, Using an artificial soil test, DACO: M9.6
2758264	2016, M9.8.1 Terrestrial Plants, DACO: M9.8.1

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2758265	2016, M9.8.2 Aquatic Plants, DACO: M9.8.2
2758266	2002, Assessment of Toxic Effects of Granupom on Aquatic Plants using the Duckweed *Lemna gibba*, DACO: M9.8.2
2758267	1998, Testing of Toxic Effects of Granulovirus CpGV SC on the single cell green alga *Scenedesmus subspicatus*, DACO: M9.8.2

4.0 Valeur

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2759686	2016, Determination of the efficacy of Helicovex for the control of corn earworm, *Helicoverpa zea*, in sweet corn in Arlington, Wisconsin (summary), DACO: M10.2.2
2759687	2016, Determination of the efficacy of Helicovex for the control of corn earworm, *Helicoverpa zea*, in sweet corn in Eltopia, Washington (summary), DACO: M10.2.2
2759688	2016, Efficacy evaluation of Helicovex for control of corn earworm, DACO: M10.2.2
2759689	2016, Evaluation of a baculovirus product, Helicovex, for the control of corn earworm, *Helicoverpa zea*, in sweet corn, DACO: M10.2.2
2759700	2016, Contribution to IPM Strategies/Practices, DACO: M10.4.4
2775045	2017, Performance assessment: Field studies, DACO: M10.2.2
2775046	2016, Determination of the efficacy of Helicovex for the control of corn earworm, *Helicoverpa zea*, in sweet corn in Hughson, California (summary), DACO: M10.5
2775047	2016, Corn / Helicovex / Earworm, DACO: M10.5

B. Autres renseignements pris en compte

i) Renseignements publiés

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2829533	Chen, X. et al., 2002. Comparative analysis of the complete genome sequences of Helicoverpa zea and Helicoverpa armigera single-nucleocapsid nucleopolyhedroviruses. Journal of General Virology 83, 673-684., DACO: M2.7.1

2.0 Effets sur la santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
2469635	1997, The Baculoviruses (ed. Miller, L.K.). Plenum Press, New York. p. 217-235, Ch. 9 - The Molecular Basis of Baculovirus Host Range, Miller, L.K. and Lu, A. (1997), Ch. 9 - The Molecular Basis of Baculovirus Host Range in: The Baculoviruses (ed. Miller, L.K.). Plenum Press, New York. p. 217-235, DACO: M4.2
2469641	1997, The Baculoviruses (ed. Miller, L.K.). Plenum Press, New York. p. 314-387, Ch. 13 - Commercialization of Baculoviral Insecticides, Black, B.C., Brennan, L.A., Dierks, P.M., and Gard, I.E. (1997). Ch. 13 - Commercialization of Baculoviral Insecticides in: The Baculoviruses (ed. Miller, L.K.). Plenum Press, New York. p. 314-387, DACO: M4.2

3.0 Valeur

Michigan State University, 2000-2017, Arthropod Pesticide Resistance Database, www.pesticideresistance.org (Accessed 8 December 2017, search = Helicoverpa OR Heliothis)